Aus der Universitätsfrauenklinik zu Halle
(Direktor: Prof. Dr. Nürnberger)

ÜBER DEN NACHWEIS VON AGGLUTININEN IM KOLOSTRUM GRAVIDER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität

Halle-Wittenberg

vorgelegt von

WERNER SCHMIDT

aus Eisleben

Buch- und Kunstdruckerei Ernst Schneider, Eisleben.

Rektoratsjahr: 1934—35

Referent: Prof. Dr. Nürnberger

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544723_0030

Ein uralter Traum der Menschen ist die Bluttransfusion gewesen. In der griechischen Mythologie überträgt Medea ihrem alternden Vater das Blut eines Lamms, um ihn dadurch zu verjüngen. Während also zuerst eine Verjüngung das Ergebnis der Transfusion sein sollte, wollte man später mit ihrer Hilfe Krankheiten heilen. Heute ist ihr Hauptanwendungsgebiet der akute Blutverlust und neuerdings auch Erkrankungen des Blutes. Ob wirklich, wie in alten Schriften teilweise behauptet wird, vor der Entdeckung des Blutkreislaufs durch Harvey im Jahre 1626 jemals der Versuch einer Blutübertragung gemacht wurde, ist jetzt nicht mehr nachzuweisen. Wahrscheinlich hat die erste Bluttransfusion erst im Jahre 1667 durch Denys und Emmerez in Paris stattgefunden. Die beiden übertrugen tierisches Blut auf den Menschen, und diese Methode wurde dann in den folgenden Jahrhunderten mehrfach versucht. Doch hatte man wenig Erfolge damit, denn die meisten Transfusionen endeten mit Todesfällen oder mindestens schweren Schädigungen. Der erste, der einen Menschen als Blutspender nahm, war Blundel. Derselbe führte 1818 die erste und in den folgenden Jahren noch mehrere geglückte Transfusionen von Mensch zu Mensch aus, so daß diese Behandlungsmethode bald Anhänger gewann. Wie gefährlich jedoch dieser Eingriff im vorigen Jahrhundert war, zeigt eine Zusammenstellung von Gesellius 1873: Von 263 Transfusionen verliefen 56% tödlich, ohne daß man damals eine Erklärung dafür hätte geben können. Man erkannte schließlich, daß das Blut der verschiedenen Menschen doch nicht gleichartig sei, und die Transfusion wurde fast allgemein wieder verlassen. Erst die grundlegenden Untersuchungen von Landsteiner, die in den Jahren 1900 bis 1901 beginnen, haben das Rätsel der Transfusionsunfälle gelöst. Die Überschrift einer der ersten Arbeiten von Landsteiner: „Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes" soll zum Ausdruck bringen, daß normales menschliches Blut gelegentlich mit normalem Blut anderer Personen Agglutination gibt. Agglutination bedeutet die Zusammenballung einzelner Elemente zu Häufchen und Klümpchen; da in diesem Falle Erythrozyten agglutiniert werden, sprechen wir von Hämagglutination. Diese ist als Phänomen der Agglutination wesensverwandt, die als Immunitätsreaktion in der bakteriologischen Diagnostik eine große Rolle spielt. Von Isohämagglutination spricht man, wenn die Blutkörperchen durch Serum der eigenen Species beeinflußt werden. Schon lange vor Landsteiner hatte Landois im Jahre 1874 Agglutinationserscheinungen gesehen, wenn er Tierblut zu Menschenblut hinzufügte. Später hatten einige Autoren auch menschliches Blut durch Zusatz von Blut anderer Menschen zur Agglutination gebracht. Sie hatten jedoch daraus den Schluß gezogen, daß es sich dabei um Krankheitszustände gehandelt habe. Erst Landsteiner gab die richtige Erklärung, daß das Blut der Menschen in Gruppen eingeteilt werden müsse, und daß beim Zusammenbringen von Blut zweier verschiedener Gruppen Agglutination entstünde.

Er kam dann zur Aufstellung seiner vier Blutgruppen, die wir heute meist mit den Symbolen O, A, B und AB bezeichnen. Diese Einteilung geht von der Annahme aus, daß es zwei verschiedene Blutkörpercheneigenschaften oder isoagglutinable Substanzen gibt, die wir Agglutinogene nennen. Diese Substanzen oder Antigene, durch die Buchstaben A und B ausgedrückt, können einzeln oder gemeinsam vorkommen oder beide fehlen. Bezeichnen wir das Fehlen beider mit O, so haben wir die vier Möglichkeiten des Vorhandenseins von O, A, B und A plus B oder die vier oben erwähnten Blutgruppen. Im Serum werden nun zwei Antikörper gegen diese Antigene angenommen, die Agglutinine Anti-A und Anti-B. Zur Agglutination kommt es, wenn Anti-A mitt A und Anti-B mit B zusammenkommt. Diese gegenseitigen Beziehungen finden ihre Darstellung in der untenstehenden Tabelle I von Janski, in der die Agglutinationsreaktion durch ein + Zeichen, das Fehlen derselben durch ein — Zeichen vermerkt ist. Janski benannte die Blutgruppen mit den Ziffern I bis IV. Doch ist diese Bezeichnung leider in der Literatur nicht einheitlich, da Moß gleichzeitig mit Janski eine andere Numerierung vorgeschlagen hat. Zum Vergleich diene folgendes Schema:

Schema zum Vergleich der verschiedenen Blutgruppenbezeichnungen:

Blutgruppe nach	Buchstabensymbol	O	A	B	AB
	Janski	I	II	III	IV
	Moß	IV	II	III	I

Um Irrtümer durch die verschiedene Numerierung zu vermeiden, sollen in der vorliegenden Arbeit nur die Buchstabensymbole, die den Agglutinogengehalt andeuten, zur Bezeichnung der Blutgruppen angewendet werden.

Tabelle I (nach Janski):

Erythrozyten:	I (O)	II (A)	III (B)	IV (AB)
Serum I (Anti-A u. Anti-B)	—	+	+	+
Serum II (Anti-B)	—	—	+	+
Serum III (Anti-A)	—	+	—	+
Serum IV (O)	—	—	—	—

Es ist nach obigem selbstverständlich, daß in demselben Blut nie A und Anti-A oder B und Anti-B zusammen vorkommen können. Dagegen enthält jedes Serum die Agglutinine, die seine eigenen Erythrozyten nicht agglutinieren, so daß sich die vier Blutgruppen folgendermaßen darstellen lassen:

Es enthält:

Gruppe O kein Agglutinogen und die Agglutinine Anti-A und Anti-B
„ A das „ A u. das Agglutinin Anti-B
„ B „ „ B „ „ „ Anti-A
„ AB die Agglutinogene A u. B. und kein Agglutinin

Es erhebt sich nun die Frage, ob es Abweichungen von diesem Gruppenschema gibt, d. h. ob wir in jedem Blut auch wirklich das seiner Gruppe entsprechende Agglutinin finden. Von Lattes u. a. ist erwähnt worden, daß in manchen Fällen ein der Blutgruppe nach erwartetes Agglutinin nicht vorhanden war, daß also z. B. ein Blut der Gruppe A, welches in den Blutkörperchen das Agglutinogen A besitzt, nicht im Serum das Agglutinin Anti-B enthält, wie es nach dem obenstehenden Schema sein müßte. Nach Schiff ist jedoch das Fehlen eines Agglutinins beim Erwachsenen nicht anzunehmen. Er meint, daß es sich in solchen Fällen meist um sehr schwache Agglutinine handelt, die bei Proben mit verschiedenen Blutkörperchenaufschwemmungen doch noch nachweisbar sind. Anders verhält es sich bei Säuglingen. Nach Lattes und Schwarzmann ist bei Neugeborenen meist noch kein Agglutinin vorhanden, dagegen fehlen nie die Agglutinogene. Die Agglutinine sind mit Sicherheit erst gegen Ende des zweiten Jahres zu finden. Wie sie entstehen, ist völlig unbekannt. Ihre chemische Beschaffenheit ist noch ziemlich ungeklärt. Nach Schwarzmann sind sie eine Eiweißart und gehören zu den Pseudoglobulinen. Sie vertragen Temperaturen bis 60 Grad C und halten sich viele Monate, ja sogar einige Jahre im Eisschrank. Auch über die Agglutinogene lassen sich keine näheren Angaben machen. Wie Eppstein und Ottenberg und eingehender noch Dungern und Hirschfeld bewiesen haben, sind die Agglutinationseigenschaften des Blutes erblich und unterliegen hierbei dem Mendelschen Gesetz. Eine Änderung der Blutgruppe im Laufe des Lebens kommt nicht vor. Beobachtungen dieser Art machte Hirschfeld im Laufe von 8 Jahren und Lattes im Laufe von 12 Jahren bei einer großen Zahl von Menschen, wobei diese die verschiedensten Krankheiten durchgemacht haben. Die beiden Mayo machten einem Kranken der Gruppe AB 75 Bluttransfusionen, meistens mit Blut anderer Gruppen, ohne daß diese die Gruppencharakteristik des Blutes beeinflußten. Die Untersuchungen von Mino u. a. zeigten, daß auch der Einfluß von Arzneimitteln die Blutgruppe nicht zu ändern vermag. Schwarzmann sah auch keine Einwirkung durch Menstruation, Schwangerschaft, Geburt oder Operation. Da die Blutgruppe während des Lebens konstant bleibt und erblich ist, lag es nahe, ihre Beziehungen zur Rasse zu prüfen. Die Untersuchungen hierüber sind noch nicht abgeschlossen. Sie sind naturgemäß sehr schwierig, da es kaum noch reinrassige Menschen gibt. Bis jetzt weiß man folgendes: Einige Völker in sehr abgelegenen Gegenden zeigen einen fast reinen O-Typus, z. B. war bei der Untersuchung von reinblütigen Indianern nach Snyder in 91% der Fälle Gruppe O festzustellen. Heinbecker und Pauli fanden bei Eskimos von Cape York sogar 95,8% Gruppe O. Nach den Untersuchungen von Hirschfeld nimmt auf dem europäisch-asiatischen Festland A von Westen nach Osten ab und B zu, während O annähernd gleich bleibt, jedoch auch nach Osten hin eine leichte Abnahme zeigt. Es ist anzunehmen, daß wir für die Erforschung der Rassen und deren Abstammung noch Aufklärungen von der Blutgruppenforschung zu erwarten haben.

Wie oben erwähnt wurde, können die Erythrozyten der Gruppe O überhaupt nicht zur Agglutination gebracht werden, da sie kein Agglutinogen enthalten. Nun hat jedoch Landsteiner beobachtet, daß manchmal doch eine Agglutination eintrat. Thomson beschreibt Fälle, in denen die Blutkörperchen der Gruppe O nach 18 bis 24 Stunden mit den Seren aller Gruppen Agglutination geben, sogar mit dem eigenen Serum und dem der Gruppe AB, welches doch agglutininfrei ist. Die Agglutination im eigenen Serum wurde von Landsteiner als Autoagglutination bezeichnet. Sie tritt nicht nur bei der Gruppe O auf, sondern auch bei den anderen Gruppen. Mino hält die Bezeichnung Panagglutination für besser, da die Blutkörperchen meist von den Seren aller Gruppen agglutiniert werden, wenn sie im eigenen Serum Agglutination geben. Bei näherer Untersuchung dieses Phänomens zeigt sich, daß es um so stärker und öfter auftritt, je niedriger die Temperatur izt. Man hat daher auch von Kälteagglutination gesprochen. Bei verschiedenen Individuen ist dabei der Grad der Kälte sehr verschieden. Nach Hirschfeld sieht man die Kälteagglutination im allgemeinen nur zwischen 0 und 5 Grad Wärme, während Isoagglutination zwischen 0 und 40 Grad auftritt. Doch ist in seltenen Fällen die Autoagglutination auch bei wesentlich höheren Temperaturen als sonst zu erzielen. Hirschfeld hat bei einem serbischen Soldaten stets bei Zimmertemperatur Autoagglutination beobachtet. Über die Ursache derselben sind die Angaben verschieden. Nach Thomson soll ein von seinem Schüler Friedenreich gezüchtetes gramnegatives Stäbchen die Panagglutinabilität bewirken und Beobachtungen Hirschfelds scheinen dies zu bestätigen. Der letztere fand, daß steril entnommenes Blut keine Autoagglutination zeigte. Nach Lattes hat das Phänomen die gleiche Ursache wie die Geldrollenbildung. Bei seinen Versuchen gab das gleiche Blut, bei welchem er vorher Autoagglutination gesehen hatte, bei größeren Verdünnungen Geldrollenbildung, während bei echter Agglutination auch bei stärksten Verdünnungen noch richtige Verklumpung auftrat. Es wurden natürlich bei starken Verdünnungen nicht mehr alle Blutkörperchen agglutiniert. Lattes fordert daher, daß bei Agglutinationsversuchen nie unverdünntes Serum genommen werden soll, um die Autoagglutination auszuschließen. Nach den übereinstimmenden Angaben aller Autoren tritt die Autoagglutination nie bei 37 Grad, also Körpertemperatur, auf. Sie ist nicht als echte Agglutination, sondern als Pseudoagglutination aufzufassen und widerspricht nicht der Einteilung aller Individuen in die vier oben erwähnten Gruppen. Unter Pseudoagglutination soll hier nicht der Begriff verstanden werden, wie ihn Schiff angibt. Derselbe bezeichnet damit eine besondere Art der Agglutination, die desto besser zu beobachten ist, je höher die Temperatur steigt. Nach den Schiffschen Angaben scheint es sich dabei um einen Vorgang zu handeln, welcher der Sedimentierung der Erythrozyten nahesteht. In der vorliegenden Arbeit dagegen soll, wie bei den meisten Autoren, unter Pseudoagglutination jede Agglutination verstanden werden, die unter physiologischen Bedingungen nicht auftritt, also vor allem die Kälteagglutination.

Während man zunächst annahm, daß man die agglutinatorischen

Stoffe nur im Blut finden könne, hat man später beobachtet, daß viele Absonderungen des Körpers sowie blutfrei gemachte Organe desselben ebenfalls die Gruppeneigenschaften enthalten. Landsteiner hat schon im Jahre 1903 das Vorkommen von Agglutininen in der Milch erwähnt, ohne jedoch nähere Angaben zu machen. An sich war ja diese Tatsache nicht sehr verwunderlich, denn es war schon damals bekannt, daß viele Stoffe, die im mütterlichen Blute kreisen, in die Milch übergehen. Nach Jaschke ist der Übergang der meisten Arzneimittel in die Muttermilch nachgewiesen. Ehrlich beschreibt im Jahre 1892 die Übertragung von Immunkörpern gegen Typhus und Tetanus von der Mutter auf den Säugling durch die Milch. Diese Immunisierung gelingt aber nur in den ersten Lebenstagen, wenn die Milch noch Kolostraleigenschaften hat. Das Kolostrum unterscheidet sich von der Milch vor allem durch seinen wesentlich höheren Eiweißgehalt von ca. 6—8% gegen 1% bei der Frauenmilch und seinen geringeren Zuckergehalt von ca. 4% gegenüber 7%. Es ist also anzunehmen, daß das Kolostraleiweiß der Träger der Immunsubstanzen ist. Das Kolostrum wird bekanntlich schon in den ersten Schwangerschaftsmonaten gebildet und wandelt sich einige Tage nach der Geburt in Milch um. Wenn die Immunkörper vor allem im Kolostrum vorkommen, so könnte man von den Agglutininen ein gleiches Verhalten annehmen. Eine Angabe, die diese Ansicht bestätigt, macht Langer im Jahre 1903. Er fand, daß sowohl in der Milch wie auch im Kolostrum dieselben Agglutinine vorkommen wie im Blutserum derselben Frau. Nach seinen Feststellungen soll die Konzentration der Agglutinine im Kolostrum höher sein als im Blutserum, der Agglutiningehalt der Milch soll jedoch der gleiche sein wie der des Blutserums. Im Jahre 1926 wurden in Deutschland die Untersuchungen zweier japanischer Forscher, Haro und Wakao, über den Agglutiningehalt der Frauenmilch und des Kolostrums veröffentlicht. Diese beiden geben an, daß es Milchsera und Kolostralsera gebe, die die auffallende Eigenschaft haben, die Erythrozyten aller vier Blutgruppen zu agglutinieren. Das Kolostralserum soll diese Eigenschaft bedeutend häufiger besitzen als das Milchserum. Eine Erklärung dieser Befunde wird in der erwähnten Arbeit nicht versucht. Sie begnügen sich mit ihrer Feststellung. Die Fähigkeit mancher Milch- und Kolostral-Seren, alle Erythrozyten zur Agglutination zu bringen, wird von den beiden Japanern mit X-Eigenschaft bezeichnet und die Milch- resp. Kolostrum-Gruppen werden X-Gruppen genannt. Eine Angabe, ob es sich bei dem untersuchten Kolostrum um dasjenige von Graviden oder das von Wöchnerinnen handelt, wird in der vorgenannten Arbeit nicht gemacht. Auch eine Arbeit von Eppstein und Podvinec über ähnliche Untersuchungen macht keinen Unterschied zwischen den Kolostren. Die letztgenannten Forscher fanden ebenfalls die X-Gruppe und geben für sie folgende Erklärung: Die Blutkörperchen enthalten außer den Agglutinogenen A und B noch ein weiteres Agglutinogen, welches mit einem entsprechenden Agglutinin in den X-Seren Agglutination hervorruft. Dieses hypothetische Agglutinin findet sich nicht im Blutserum anderer Personen, sondern nach den bisherigen Beobachtun-

gen nur im Milch- und Kolostralserum. Es müßten sich also danach zwei weitere Blutgruppen ergeben, nämlich die erste, die das neue Agglutinogen enthält, die zweite, die es nicht entthält. Diese beiden Gruppen wären natürlich unabhängig von den vier klassischen Gruppen, so daß also jedes Blut außer zu einer der vier Gruppen noch zu einer der beiden neuen Gruppen gehören müßte. — Andere Autoren haben die X-Gruppe nicht finden können. Schwarzmann z. B. hat in keinem Fall eine Agglutination von Erythrozyten der Gruppe O durch Milch oder Kolostrum gesehen. Es sei hier kurz dessen Untersuchungsmethode eingefügt, da sie von der sonst üblichen abweicht: „Die zu untersuchende Milch wurde zentrifugiert, wodurch das Fett zur Oberfläche kam und die festen Teile (Epithelien) zu Boden fielen. Die so entfettete Milch wurde in verschiedenen Lösungen in das Reagenzglas gebracht. Die Blutsera der zu Untersuchenden wurden zur Kontrolle in derselben Verdünnung in andere Reagenzgläser gebracht. Zur Milch- und Serum-Verdünnung wurde ein Tropfen einer 50%igen, vorher durchgewaschenen Erythrozytenmischung hinzugesetzt; dann wurden die Reagenzgläser auf eine Stunde in den Wärmschrank gestellt. Gleichzeitig mit der Prüfung im Reagenzglas wurde auch die Agglutinationsreaktion auf dem Deckglas ausgeführt." Mit dieser Methode fand Schwarzmann stets die Isoagglutination, die der des Blutes völlig entsprach. Doch sind seine Zahlen zu klein, um daraus einen sicheren Schluß zu ziehen. Er führt z. B. nur vier Fälle von Kolostraluntersuchungen an. Eine weit größere Zahl hat Biro aufzuweisen. Dieser hat in 100 Fällen die Milch und in 50 das Kolostrum Gravider auf Agglutinationseigenschaften geprüft und fand die Gruppe X bei der Milch in 7%, beim Kolostrum in 44% aller Fälle. Noch andere Ergebnisse hat Heim aufzuweisen. Er faßt seine Befunde wie folgt zusammen: „Das Milchserum einer Wöchnerin reagiert hinsichtlich der Isoantikörper qualitativ genau so wie das zugehörige Blutserum. Quantitative Unterschiede zeigen sich durch einen verzögerten Eintritt der Reaktion an. Beim Kolostrum bekamen wir keine absolut eindeutigen Ergebnisse. Hier traten fast immer Zusammenballungen auf, und selbst bei Zusatz von arteigenem oder Eigenblut trat langsam eine schwache Verklumpung ein." Heim hat also in der Milch nie die Gruppe X gefunden, beim Kolostrum dagegen fast stets (Heim führt den Begriff der X-Gruppe nicht an, doch muß es sich seiner Beschreibung nach um dieselbe handeln); doch lassen sich seine Angaben vom Kolostrum nicht verwerten, da sie zu ungenau sind.

Haro und Wakao haben, wie oben bereits erwähnt, angegeben, daß die Sera der Gruppe X stets die Blutkörperchen aller Gruppen agglutinieren. Nun führt aber Eppstein und Podvinec einen von sieben Fällen und Biro sogar drei von sieben Fällen an, die zwar unerwartete Agglutination gezeigt haben, aber nicht mit den Erythrozyten aller Blutgruppen. Leider hat Biro diese genauen Angaben nur bei den sieben Milchseren der Gruppe X gemacht, während er sich bei den 22 Kolostralseren einfach mit der Angabe begnügt, daß sie zur Gruppe X gehören. Da nach den übereinstimmenden Angaben aller Autoren diese Gruppe beim Kolostrum

häufiger ist als bei der Milch und beim Kolostrum Gravider häufiger als beim Kolostrum von Wöchnerinnen, wird man, um die genauen Eigenschaften der Gruppe X festzustellen, das Kolostrum Gravider zur Untersuchung wählen. Das ist auch in der Universitätsfrauenklinik zu Halle geschehen, wo 100 Kolostra auf ihre Agglutinationseigenschaften untersucht wurden.

Die Untersuchungen wurden so vorgenommen, daß zuerst bei den Graviden, deren Kolostrum auf Agglutiningehalt geprüft werden sollte, die Blutgruppe mit Hilfe der bekannten Testsera des Wiener staatlichen Serumwerks bestimmt wurde. Damit war streng genommen nur festgestellt, daß in den Blutkörperchen der Untersuchten sich bestimmte Agglutinogene befanden. Wie oben angeführt, gibt es aber Menschen, die ein bestimmtes Agglutinogen (z. B. A) in den Blutkörperchen haben, also zu der betreffenden Gruppe (A) gerechnet werden müssen, bei denen aber im Blutserum ohne weiteres keine Agglutinine (Anti-B) nachweisbar sind. Bei solchen Menschen wird man natürlich auch im Kolostrum keine Agglutinine finden können. Deshalb wurde in jedem Falle das Blutserum der Graviden mit in physiologischer Kochsalzlösung suspendierten Erythrozyten von bekanntem Agglutinogengehalt (z. B. B) zusammengebracht. Trat nun hier Agglutination auf, so war bewiesen, daß sich im Blutserum tatsächlich das der Blutgruppe entsprechende Agglutinin (Anti-B) in genügender Stärke befand. Es sei hier eingefügt, daß in allen Fällen das der Blutgruppe entsprechende Agglutinin im Blutserum ohne Schwierigkeiten nachgewiesen wurde. Es wurden nun einige Tropfen Kolostrum in kleine Röhrchen abgedrückt, die 24 Stunden in den Eisschrank gestellt wurden. Hierdurch trat eine Trennung der Bestandteile ein. Die hauptsächlich Eiweiß enthaltenden Zellelemente setzten sich unten ab, die Fettbestandteile an der Oberfläche. Die Mitte nahm das Serum ein, welches in den meisten Fällen wasserklar, manchmal auch leicht getrübt war. Dieses Serum wurde abpipettiert, nachdem die dem Eisschrank entnommenen Röhrchen Zimmertemperatur angenommen hatten. Das war nötig, um eine Kälteagglutination auszuschließen. Es wurden nun auf einen Objektträger drei Tropfen des Serums in genügendem Abstande gebracht, dazu wurden je ein Tropfen physiologischer Kochsalzlösung und je ein Tropfen der Blutkörperchenaufschwemmungen der Blutgruppen A, B und O gesetzt. Die Verdünnung mit physiologischer Lösung wurde vorgenommen, da bei Verwendung von unverdünnten Seren leichter Pseudoagglutination eintrittt, wie oben ausgeführt wurde. Die Tropfen wurden mit einem Glasstab (natürlich jeder Tropfen mit einem besonderen) innig verrührt und dann 10 Minuten lang beobachtet, während der Objektträger leicht geschaukelt wurde. Wenn im Kolostrum Agglutinine vorhanden sind, so muß in einem oder mehreren der Tropfen Agglutination eintreten. Das war auch der Fall. Dabei gab das Kolostralserum in 41 von 100 Fällen außer der erwarteten Agglutination noch unerwartete, wie aus Tabelle II hervorgeht.

Tabelle II

Anzahl und	Agglutination mit Erythrozyten der Gruppen					
Blutgruppe	A	O u. A	B	O u. B	A u. B	O,Au.B
44 O	—	—	—	—	30	14
40 A	—	—	23	5	3	9
15 B	6	2	—	—	5	2
1 AB	—	—	1	—	—	—
100						

Die Tabelle enthält links die Blutgruppen der Graviden, deren Kolostra untersucht wurden. Rechts ist angegeben, mit welchen Blutkörperchen eine Agglutination auftrat. Die Felder der Tabelle, die doppelt umrandet sind, enthalten die Zahlen der Kolostra, die dieselben Agglutinationseigenschaften hatten, wie die Blutseren der Schwangeren, von denen sie stammen; z. B. von den 40 Kolostren der Gruppe A brachten 23 nur die Erythrozyten der Gruppe B zur Agglutination — diese 23 stehen also in einem doppelt umrandeten Feld —, fünf agglutinierten außerdem die der Gruppe O, drei außerdem die der Gruppe A (der eigenen) und neun die Blutkörperchen aller Gruppen. Mit Blutkörperchen der Gruppe AB wurde allerdings nicht untersucht, da sie kaum zu erhalten waren und da anzunehmen ist, daß sie durch dieselben Kolostralseren, die die Erythrozyten der Gruppen A oder B agglutinieren, ebenfalls zur Agglutination gebracht werden. — Daß diese unerwartete Agglutination unabhängig von der Blutgruppe ist, geht ebenfalls aus der Tabelle II hervor. Es zeigt sich, daß die Kolostra jeder Blutgruppe ganz unregelmäßig erwartete und unerwartete Agglutination geben. Es wurde nun festgestellt, ob die unerwartete Agglutination am Anfang oder am Ende der Schwangerschaft häufiger sei. Das Ergebnis sieht man aus Tabelle III.

Tabelle III

Gravidität Mens:	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.
Erwartete Agglut.:	4	7	8	12	11	17
Unerwartete Aggl.:	2	3	6	8	10	12

In der Tabelle III bedeuten die Monate V bis X die in der Geburtshilfe üblichen Schwangerschaftsmonate zu 28 Tagen. Aus den ersten vier Monaten kam leider kein Kolostrum zur Untersuchung. Eine Beziehung zum Zeitpunkt der Schwangerschaft ist bei der unerwarteten Agglutinatination nicht festzustellen. Dagegen ist auffällig, daß sie an bestimmten Tagen bedeutend häufiger war als an anderen. Zwei Beispiele zeigen dies deutlich: Am 16. 5. 33 gaben von acht Kolostren — Protokoll-Nr. 31

bis 38 — sieben unerwartete Agglutination und nur eins — Protokoll-Nr. 36 — nicht. Fünf von diesen sieben agglutinierten auch mit Erythrozyten der Gruppe O. Am 10. 8. 33 dagegen gaben von 10 Kolostren — Protokoll-Nr. 78 bis 87 — nur zwei unerwartete Agglutination, und zwar beide nur mit Körperchen der Gruppe O. Ähnlich wie an diesen beiden Tagen ist das Verhältnis auch an den anderen Untersuchungstagen gewesen. Es traten also an einem Tage entweder überwiegend nur erwartete oder überwiegend unerwartete Agglutinationen auf. Die letztere war natürlich, wie ja aus Tabelle II hervorgeht, stets neben der erwarteten vorhanden, d. h. die Agglutination, die das Blutserum der Graviden gab, war mit deren Kolostralserum stets zu erzielen. Im Kolostrum Gravider sind also stets die der Blutgruppe entsprechenden Agglutinine vorhanden, während nach Haro und Wakao im Kolostrum der Wöchnerinnen und in der Frauenmilch nur in 58% aller Fälle Agglutinine sein sollen. Allerdings geben Heim, Schwarzmann u. a. an, daß sie in der Milch stets Agglutinine gefunden haben. — Bei den Versuchen fiel ferner auf, daß sich die erwartete Agglutination fast stets sehr bald einstellte — d. h. innerhalb der ersten zwei Minuten. Nur in sechs Fällen trat sie später auf, und zwar spätestens nach fünf Minuten. Die unerwartete Agglutination dagegen sah man frühestens nach vier Minuten. In den meisten Fällen kam sie erst vier bis sechs Minuten nach der erwarteten zustande — d. h. also sechs bis acht Minuten nach dem Zusammenbringen der Tropfen. Außerdem war sie nie grobflockig wie die erwartete meist, sondern sie zeigte sich stets fein oder sogar außerordentlich fein. Beim Vergleich unter dem Mikroskop, das anfänglich selten, später stets mit zur Kontrolle herangezogen wurde, sah man, daß bei der unerwarteten Agglutination sich nie ein regelrechtes Balken- oder Netzwerk von zusammengeballten Erythrozyten gebildet hatte, wie dies bei der erwarteten stets der Fall war. Auch lagen bei der unerwarteten Agglutination oft noch viele, z. T. die meisten Erythrozyten unvereinigt nebeneinander, ein Bild, welches man erhält, wenn man sehr stark verdünnte agglutinierende Seren verwendet oder solche mit sehr geringem Agglutiningehalt. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu Haro und Wakao, die angeben, daß von den Seren der Gruppe X die Erythrozyten aller Blutgruppen gleich stark und gleich schnell agglutiniert würden.

Diese drei Tatsachen, die Häufung der unerwarteten Agglutinationen an einzelnen Versuchstagen (die natürlich auch rein zufällig gewesen sein kann), der spätere Eintritt der nicht erwarteten Agglutinationen und der mikroskopische Unterschied ließen den Verdacht aufkommen, daß es sich bei den unerwarteten Agglutinationen der Seren der X-Gruppe gar nicht um echte Agglutinationen handelt. Da jedoch die oben aufgezählten Unterschiede gegenüber den erwarteten Agglutinationen nur graduell sind, wurde versucht, eine deutlichere Abgrenzung zu finden. Dies gelang durch Ansetzen der Agglutinationsversuche im Thermostaten bei Körpertemperatur. Bei den letzten 30 Untersuchungen wurden die Kolostralseren, welche unerwartete Agglutination zeigten, unter folgenden

Bedingungen nachuntersucht: Die Blutkörperchenaufschwemmungen, die Kochsalzlösung und das Serum wurden so lange in den Thermostaten gestellt, bis sie die Temperatur von 37 Grad C angenommen hatten. Sie wurden dann herausgenommen, schnell auf einen Objektträger in der üblichen Weise gebracht, verrührt, geschüttelt, und dann wurde der Objektträger in den Thermostaten gelegt, wo er 10 Minuten verblieb. Nach seiner Herausnahme wurde er erst ohne, dann mit Mikroskop betrachtet. Alle neun auf diese Weise nachuntersuchten Kolostralseren zeigten nur die erwartete Agglutination. Die erwarteten Agglutinationen waren genau so deutlich zu sehen, wie man sie bei Zimmertemperatur sieht. Wie aus Tabelle IV hervorgeht, wurden Blutkörperchen der Gruppe O überhaupt nicht agglutiniert.

Tabelle IV

Prot.-Nr.	Blutgruppe	Agglutination bei Zimmertemperatur mit Blutkörperchen der Gruppen:	Agglutination bei 37° C mit Blutkörperchen der Gruppen:
71	A	A, B und O	B
75	A	B und O	B
77	B	A und B	A
86	A	B und O	B
87	O	A, B und O	A und B
88	A	A und B	B
89	B	A und B	A
95	O	A, B und O	A und B
98	O	A, B und O	A und B

Beim Betrachten der Tabelle IV wird klar, warum Schwarzmann nie die Gruppe X finden konnte. Er setzte ja seine Versuche stets im Thermostaten an. Seine Befunde stehen also durchaus nicht im Gegensatz zu denjenigen von Haro und Wakao u. a., welche die Gruppe X mehrfach gefunden haben. Der scheinbare Gegensatz erklärt sich durch die verschiedene Untersuchungsmethode.

Stellen wir nun die Ergebnisse der Untersuchungen fest, so sehen wir, daß die unerwarteten Agglutinationen der Kolostralseren der Gruppe X keineswegs mit den Isohämagglutinationen gleichgesetzt werden dürfen, die beim Zusammentreffen von Blut verschiedener Gruppen entstehen. Zur Erklärung der Eigenschaften der X-Gruppe haben wir zwei Möglichkeiten:

I. Es ist in dem Kolostrum der Gruppe X ein neuartiges Agglutinin, welches auf ein entsprechendes Agglutinogen, das in manchen Erythrozyten enthalten ist, einwirkt. Dieses Agglutinogen muß dann unabhängig von den Agglutinogenen A und B vorhanden sein. Diese Theorie wurde, wie schon ausgeführt, von Eppstein und Podvinec aufgestellt. Sie würde in Einklang stehen mit der Tatsache, daß die unerwarteten Agglutinationen an manchen Tagen häufiger auftraten als an anderen. An solchen Tagen waren eben mehr Testblutkörperchen mit dem neuen Agglutinogen

vorhanden. (Es wurden an den verschiedenen Untersuchungstagen Testblutkörperchen von verschiedenen Personen genommen.) Das neue Agglutinin müßte nach den vorliegenden Versuchen folgende Eigenschaften haben: Es muß lange auf die Erythrozyten einwirken, ehe diese zur Agglutination kommen. Es ist in sehr geringer Konzentration vorhanden, da viele Blutkörperchen unvereinigt blieben. Es verliert seine Wirkung bei Erwärmung auf Körpertemperatur.

Diese letzte Tatsache erinnert an das Phänomen der Autoagglutination, welche nie bei 37 Grad auftritt, wie oben angeführt wurde.

II. Die zweite Möglichkeit ist also die, daß es sich bei den Agglutinationen der Seren der Gruppe X um Pseudoagglutinationen handelt. Hierdurch wären die Versuchsergebnisse viel zwangloser erklärt. Vor allem ist das Ausbleiben einer bei Zimmertemperatur aufgetretenen Agglutination im Thermostaten bei 37 Grad C geradezu typisch dafür, daß diese eben eine Pseudoagglutination gewesen ist. Wie oben schon ausgeführt, ist der Begriff Pseudoagglutination nicht in dem Schiffschen Sinne aufzufassen, sondern es soll damit jede unechte Agglutination, vor allem die Kälteagglutination, bezeichnet werden. Es bliebe dann nur noch zu erklären, weshalb gerade das Kolostralserum so häufig Pseudoagglutination gibt. Diese Frage kann erst dann beantwortet werden, wenn das Wesen derselben wirklich völlig geklärt ist. Wahrscheinlich sind Zusammenhänge zwischen der Viskosität des Serums und der Pseudoagglutination vorhanden. Vielleicht bringen weitere Untersuchungen der Seren der X-Gruppe des Kolostrums eine restlose Erklärung der Pseudoagglutination; denn daß es sich um eine solche handelt, ist nach den vorstehenden Ausführungen anzunehmen.

Zusammenfassung

In der Literatur wird angegeben, daß bei Agglutinationsversuchen mit Kolostralseren diese oft Agglutination mit den Erythrozyten aller Blutgruppen gaben. Diese Eigenschaft wird als X-Eigenschaft bezeichnet und die Kolostra mit dieser Eigenschaft als zur X-Gruppe gehörig. In der Universitätsfrauenklinik zu Halle wurden 100 Kolostra auf ihren Agglutiningehalt untersucht. Es wurden in jedem Kolostrum die Agglutinine gefunden, die im Blutserum der zugehörigen Graviden vorhanden waren, und außerdem gehörten 41 Kolostra zur X-Gruppe. Doch gaben die Seren dieser Gruppe nicht in allen Fällen mit den Erythrozyten aller Blutgruppen Agglutination, z. B. wurden die Körperchen der Gruppe O nur 32 mal agglutiniert. Diese unerwarteten Agglutinationen traten jedoch später und feinkörniger auf als die Agglutinationen, die die Blutseren der Schwangeren auslösten, von denen die Kolostren stammten. Im Thermostaten bei 37 Grad blieben diese unerwarteten Agglutinationen völlig aus, so daß anzunehmen ist, daß es sich dabei um Pseudoagglutinationen (Kälteagglutinationen) gehandelt hat. Das Kolostraserum verursacht also sehr häufig Pseudoagglutination.

Herrn Professor Nürnberger möchte ich an dieser Stelle meinen verbindlichen Dank für die Überlassung der Arbeit aussprechen.

Literatur

Biro: Gruppenspezifische Eigenschaften der Frauenmilch und des Kolostrums. — Monatsschrift für Geburtshilfe u. Gynäkologie 1933 H. 6.

Brieger und Ehrlich: Über die Übertragung von Immunität durch Milch. — Deutsche medizinische Wochenschrift 1892 S. 393.

Eppstein und Podvinec: Über Isoagglutinine in der Frauenmilch. — Zeitschrift für Kinderheilkunde 1926, Bd. 121.

Haro und Wakao: Isohämagglutinine beim Kind und in der Frauenmilch. — Zeitschrift für Kinderheilkunde 1926, Bd. 114 H. 5.

Heim: Über menschliche Isoantikörper im Blut und in der Milch. — Monatsschrift für Geburtshilfe u. Gynäkologie 1926, Bd. 74 S. 52.

Hirschfeld: Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung. — Berl. 1928.

Jaschke: Physiologie, Pflege und Ernährung des Neugeborenen. — Berlin 1925.

Langer: Über Isoagglutinine beim Menschen. — Zeitschrift für Kinderheilkunde 1903 H. 5.

Landsteiner: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinatorischen Wirkung des Blutes und der Lymphe. — Zentralblatt für Bakteriologie 1900, Bd. 27 S. 357.

— Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. — Wiener klinische Wochenschrift 1901 S. 1132.

— Über Serumagglutinine. — Münchner medizinische Wochenschrift 1902 S. 1905.

— Über Beziehungen zwischen dem Blutserum und den Körperzellen. — Münchner medizinische Wochenschrift 1903 S. 1812.

Lattes: Die Individualität des Blutes. — Berlin 1925.

Schiff: Die Blutgruppen und ihre Anwendungsgebiete. — Berlin 1933.

— Die Technik der Blutgruppenuntersuchung. — Berlin 1932.

Schwarzmann: Über den Isoagglutiningehalt im Blute und in den physiologischen und pathologischen Flüssigkeiten und Ausscheidungen des weiblichen Organismus. — Zeitschrift für Geburtshilfe u. Gynäkologie Bd. 92 H. 3.

Lebenslauf

Ich wurde am 3. 6. 1908 als Sohn des Kaufmanns Gustav Schmidt und seiner Ehefrau Agnes in Eisleben geboren. Von meinem sechsten Jahre an besuchte ich die städtische Mittelschule und nach vier Jahren die städtische Oberrealschule meiner Heimatstadt. Ostern 1927 legte ich meine Reifeprüfung ab und begann darauf Medizin zu studieren. Ich war nacheinander an den Universitäten Greifswald drei Semester, Göttingen zwei Semester und Halle sechs Semester. In Göttingen bestand ich im Juli 1929 mein Vorexamen und in Halle am 15. 12. 32 mein medizinisches Staatsexamen. Nachdem ich als Medizinalpraktikant acht Monate an der Universitätsfrauenklinik in Halle und vier Monate an der Kinderheilanstalt Braunschweig tätig war, erhielt ich am 15. 1. 34 meine Approbation als Arzt.